

AGENT FOR CARE OF MOUTH CAVITY**Publication number:** RU2147222**Publication date:** 2000-04-10**Inventor:** MATKOVSKAJA T A; ALLAKHVERDOV G R**Applicant:** MATKOVSKAJA TAT JANA ALEKSANDR;
ALLAKHVERDOV GRANT RANTOVICH**Classification:**

- international: **A61K8/97; A61K8/19; A61K8/21; A61K8/24; A61K8/34;
A61K8/36; A61K8/365; A61K8/40; A61K8/55;
A61K8/73; A61K8/92; A61Q11/00; A61K8/96;
A61K8/19; A61K8/30; A61K8/72; A61K8/92;
A61Q11/00; (IPC1-7): A61K7/16**

- European:

Application number: RU19990101953 19990202**Priority number(s):** RU19990101953 19990202

Report a data error here

Abstract of RU2147222

FIELD: medicine, more particularly stomatologic agents. **SUBSTANCE:** agent for care of mouth cavity comprises bisphosphonate as active ingredient and physiologically acceptable substrate which determines form of final agent. Said agent further comprises phosphonfumaric acid or salt thereof as second active ingredient components being used in certain ratios. Said agent has high medicinal effect and is stable during storage period and includes no additional preserving agents. **EFFECT:** improved properties of the agent for care of mouth cavity. 2 tbl

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(19) RU (11) 2147222 (13) C1

(51) A 61 K 7/16

**Russian Federation Agency
for Patents and Trademarks**

(12) SPECIFICATION OF INVENTION
secured by Russian Federation patent

(21), (22) Application 99101953/14,
02.02.1999

(24) Patent commencement date:
02.02.1999

(46) Publication date: 10.04.2000

(56) References: RU 1759422 A1,
07.09.1992; RU 2088210 C1, 27.08.1997;
RU 2089176 C1, 10.02.1998; RU 95106625
A1, 27.02.1997; US 4992259 A,
12.02.1991; US 5035882 A, 30.07.1991;
GB 1393354 A 07.05.1975; EP 0341662
A2, 15.11.1989; WO 88/08697 A1,
17.11.1988

(98) Address for correspondence:
Attn. I.B.Golubeva,
113461, Moscow, Balaklavskiy prosp.,
d.52, k.2, kv.79

(54) AGENT FOR CARE OF MOUTH CAVITY

(57) Abstract:

The invention relates to medicine, more particularly to stomatologic agents. An active ingredient of the inventive agent for care of mouth cavity comprises bisphosphonate and also a physiologically acceptable substrate which determines a form of a final agent. Additionally, said agent further comprises

(71) Applicant:

**Matkovskaya Tatyana Alexandrovna
Allakhverdov Grant Rantovich**

(72) Inventor: **Matkovskaya T.A.
Allakhverdov G.R.**

(73) Patent holder:

**Matkovskaya Tatyana Alexandrovna
Allakhverdov Grant Rantovich**

phosphonfumaric acid or salts thereof as a second active ingredient. Amounts of said components are used in a certain ratios. Said agent for care of mouth cavity offers high medicinal effect, in addition to greater stability during storage period and requires no additional preserving agents.

TRANSLATION OF RELEVANT PARTS OF CITED PATENT RU 2147222

<<1>>

Novel invention is an agent for care of mouth cavity which comprises a formulation versatile for a variety of forms. Said inventive agent comprises a mixture of two active phosphonic ingredients that are bisphosphonate and phosphonfumoric acid, or salts thereof, contained in the amount of 0.01 - 12 and 0.01 - 5 wt.%, respectively, and also a physiologically acceptable substrate which defines a form of the agent.

New component added into said agent for care of mouth cavity is phosphonfumoric acid or salts thereof, preferably a trisodium salt. It has been known that phosphonfumoric acid and salts thereof offers antiviral activity (EPO, patent No.3007, C 07 F 9/40, 1982) and can be used for the treatment of different forms of herpes. However, there are no information on the treatment of paradentium diseases using phosphonfumoric acid and derivatives thereof. As demonstrated by medical research, such compound is that effective when mixed with bisphosphonate selected from the group consisting of pharmaceutically acceptable compounds. The concentration of this compound is essential as well for the effectiveness of said formulation. It is acceptable to have concentration of phosphonofumoric acid or salts thereof, preferably alkaline salt thereof, ranging from 0.01 - 5 wt.%, preferably 0.1 - 3 wt.%.

The second basic component of said novel agent is bisphosphonate selected from the group consisting of known pharmaceutically applicable compounds (bisphosphonic acid compounds and salts thereof) such as oxyethylenebisphosphonic acid compound, dichloromethanebisphosphonic acid compound, 3-amino-1-hydroxy propane-1,1-bisphosphonic acid compound, 4-aminohydroxybutanebisphosphonic acid compound, etc. Use of potassium or sodium salt of hydroxyethylenediphosphonic acid (Xydiphon preparation) is preferable for anticalculos, antiplaque, anticaries effects. The quantity of bisphosphonate to be administered is 0.01 - 12 wt.%.

The third basic component of the mixture is a physiologically acceptable substrate for determining a form of the agent. Depending on desired form, other compulsory components are selected to be compatible with phosphonic compounds. In event of providing said agent in a solid or paste-like form (a powder, tablets, a paste, a gel, etc.) a polishing material is added. The following materials can be used as polishing when added into said agent for care of mouth cavity: sodium or potassium metaphosphate, hydrated alumina, aluminum silicate, zirconium silicate, silica, bentonite, urea-formaldehyde resin, etc. In case of providing the agent as a gel, most preferable polishing material is colloidal silica or complexes of alkali metal alumosilicates having refraction coefficient close to that of "gel forming ingredient - liquid" systems commonly used for tooth brushing formulations.

The concentration of said polishing material added into said solid or paste-like composition is 10 - 90%.

Novel agent for care of mouth cavity can also include additives such as clarifiers, flavouring ingredients, sweeteners, in addition to biologically active vegetable components as shown in specific examples. Since said novel agent for care of mouth cavity can be also provided as a bubble gum or corresponding plaster, a rubber-like substrate comprising a resinous substance (gelutong, rubber latex, vinylite resins, etc.) is used.

The claims

An agent for care of mouth cavity comprising biposphonate as an active ingredient and also a physiologically acceptable substrate defining a form of final agent, *characterized in that* it further comprises a second active ingredient, which is phosphonfumoric acid or salts thereof, at the following mass ratio of mixture ingredients, wt.%:

Bisphosphonate - 0.01 - 12.0
Phosphonfumoric acid or salts thereof - 0.01 - 5.0
Substrate - the balance.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 147 222** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **A 61 K 7/16**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99101953/14, 02.02.1999

(24) Дата начала действия патента: 02.02.1999

(46) Дата публикации: 10.04.2000

(56) Ссылки: RU 1759422 A1, 07.09.1992. RU 2088210 C1, 27.08.1997. RU 2089176 C1, 10.02.1998. RU 95106625 A1, 27.02.1997. US 4992259 A, 12.02.1991. US 5035882 A, 30.07.1991. GB 1393354 A, 07.05.1975. EP 0341662 A2, 15.11.1989. WO 88/08697 A1, 17.11.1988.

(98) Адрес для переписки:
113461, Москва, Балаклавский просп. д.52,
к.2, кв.79, Голубевой И.Б.

(71) Заявитель:

Матковская Татьяна Александровна,
Аллахвердов Грант Рантович

(72) Изобретатель: Матковская Т.А.,
Аллахвердов Г.Р.

(73) Патентообладатель:
Матковская Татьяна Александровна,
Аллахвердов Грант Рантович

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и касается стоматологических препаратов. Средство для ухода за полостью рта содержит в качестве активного ингредиента бисфосфонат, а также физиологически приемлемую основу, определяющую форму готового средства, дополнительно оно

содержит второй активный ингредиент - фосфонмуравьиную кислоту или ее соли, компоненты берут в определенном количественном соотношении. Средство обладает высоким лечебным эффектом, кроме того обладает высокой стабильностью при хранении и исключает использование дополнительных консервантов. 2 табл.

Изобретение относится к стоматологии и косметологии, в частности к фосфонсодержащим средствам, применяемым для ухода за полостью рта, выполняемым в виде паст, порошков, эликсиров, гелей, жевательных резинок, мазей, таблеток, и может быть применено при лечении кариеса, заболеваний пародонта, в хирургической стоматологии.

Применение фосфонсодержащих соединений в стоматологии широко известно уже в течение более чем двух десятилетий. Одним из наиболее применимых для этих целей соединений является оксиэтилендифосфоновая кислота и ее соли, в частности ее K, Na-соль, известная как препарат ксидифон. Известно, например, применение ксидифона в составе зубной пасты, применяемой для предотвращения образования зубного камня и зубного налета, обладающей противокариесным эффектом. Кроме ксидифона, вводимом в количестве, составляющем 0,5-1 мас. %, в состав данной зубной пасты введены следующие компоненты: натрийкарбоксиметилцеллюлоза, глицерин, натрийлаурилсульфат, сахарин, отдушка и вода, а также биологически-активная добавка - экстракт кукумарии японской (з.с. СССР N 1759422, А 61 К 7/16, 1992).

Известно также применение ксидифона в составе зубного эликсира, содержащего фторид и фосфат натрия, глицерин, метиленовый синий и другие добавки и применяемого в качестве антикальцевого и антиналетного средства, однако недостаточно эффективного при лечении заболеваний пародонта (патент РФ N 2088210, А 61 К 7/16, 1997). Все рассмотренные выше составы применяются в виде отдельных лекарственных форм, а именно в виде лечебной зубной пасты или зубного эликсира. Однако известны и унифицированные фосфонсодержащие составы, применяемые для ухода за полостью рта в различных формах, например в форме пасты, гелей, жевательной резинки, таблеток, эликсира, мази и т.п. Данные средства близки по составу новой композиции, поскольку они также содержат фосфонсодержащие соединения, а именно, такие как полистиролфосфоновые кислоты и их полимеры в количестве 0,05-4 мас. % (патент РФ N 2066180, А 61 К 7/16, 1996), азоциклоалканбисфосфонаты в количестве 0,1-5 мас. % (ЕПВ, патент N 539480, А 61 К 7/16, 1991), четвертичные аммонийалкиленбисфосфонаты в количестве 0,01-5 мас. % (патент США N 4208401, 424-54, 1980), карбонилфосфонаты и карбонилбисфосфонаты (патенты США N 3737522, 424-49, 1973 и N 3553315, 424-49, 1971).

Состав, описанный в последнем патенте, выбранном в качестве прототипа, включает в себя 0,01-10 мас. % карбонилбисфосфоната и остальное - фармацевтически приемлемую основу и имеет pH 5,0-11,0. Такой состав подходит для различных форм, например пасты, порошка, эликсира и других существующих форм зубных средств. Данный состав, как сказано в описании патента, применяется в качестве антикальцевого препарата. В состав известного средства-прототипа в качестве

антикальцевого агента вводятся соединения из группы: этан-1,2-дикарбоксидифосфоновая кислота,

этан-1,2-дикарбокси-1,2-дигидрокси-1,2-дифосфоновая кислота,

этан-1,2-дикарбокси-1-гидрокси-1,2-дифосфоновая кислота,

этилен-1,2-дикарбокси-1-фосфоновая кислота, фармацевтически приемлемые их соли: калиевые, натриевые, кальциевые, магниевые, аммонийные, соли олова и индия, триэтанол-, моноэтанол-, диэтанол-аммонийные.

Существенное значение pH объясняется тем, что заниженное pH отрицательно сказывается на эмали зубов, а повышение ухудшает потребительские свойства, например запах и плотность. Основное применение данного состава сводится к предотвращению образования зубного камня и его снятию. Другие лечебные эффекты при его применении не обнаружены. Еще одним недостатком прототипа является его недостаточная стабильность при хранении, что приводит к нежелательному, с медицинской точки зрения, использованию дополнительных консервантов.

Новое изобретение - средство для ухода за полостью рта, представляет собой универсальный для различных форм состав, включающий смесь двух активных фосфоновых ингредиентов: бисфосфоната и фосфонмуравьиной кислоты или ее солей, входящих в состав, соответственно, в количестве, мас. %: 0,01-12 и 0,01-5, а также физиологически приемлемую основу, определяющую форму лечебного средства.

Новое средство отличается от прототипа обязательным присутствием двух активных компонентов в определенном весовом количестве. Благодаря присутствию этих двух компонентов расширяется область применения зубных средств и повышается стабильность препаратов при хранении, что исключает необходимость использования дополнительных консервантов.

В качестве нового компонента в состав вводится фосфонмуравьиная кислота или ее соли, предпочтительно тринатриевая соль. Известно, что фосфонмуравьиная кислота и ее соли обладают антивирусной активностью (ЕПВ, патент N 3007, С 07 F 9/40, 1982) и применимы при лечении различных форм герпеса. Однако отсутствуют сведения о лечении заболеваний пародонта с помощью фосфонмуравьиной кислоты и ее производных. Такой эффективностью данное соединение, как показали медицинские исследования, обладает в комплексе с бисфосфонатом, выбранным из групп фармацевтически приемлемых соединений. Существенное значение на эффективность препарата оказывает и концентрация данного соединения. Допустимо содержание фосфонмуравьиной кислоты или ее солей, предпочтительно щелочных солей, в количестве, составляющем 0,01-5 мас. %, предпочтительно, 0,1-3 мас. %. При занижении количества данного компонента ниже допустимого пропадает эффективность препарата при лечении заболеваний пародонта, а при завышении его содержания возможны нежелательные побочные эффекты у применяющего препарат пациента. Вторым основным компонентом нового средства

является бисфосфонат, выбранный из группы уже известных, фармацевтически применяемых соединений (бисфосфоновых кислот и их солей): оксиэтилбисфосфоновой кислоты, дихлорметанбисфосфоновой кислоты, 3-амино-1-гидроксипропан-1,1-бисфосфоновой, 4-аминогидроксипропан-1,1-бисфосфоновой кислоты и др. Предпочтительным является применение К, соли гидроксиэтилбисфосфоновой кислоты (препарата ксидифон), обладающий антикалькулезным, противоналетным, антикариесным действием. Количество вводимого бисфосфоната составляет 0,01-12 мас. % и, как и для выше рассмотренного компонента, определяется наличием эффективности у препарата и отсутствием побочных нежелательных реакций на пациента. Завышение содержания активных компонентов также недопустимо, поскольку может привести к деструктуризации получаемого препарата. Третьим основным компонентом смеси является физиологически допустимая основа, определяющая форму нового средства. В зависимости от выбираемой формы подбираются и другие обязательные компоненты, совместимые с фосфоновыми соединениями. В случае получения состава в виде твердых или пастообразных форм (порошок, таблетки, паста, гель и т.п.) в состав вводится полирующий материал, в качестве которого в рассматриваемых составах могут быть применены следующие материалы: метафосфат натрия или калия, гидратированная окись алюминия, силикат алюминия, силикат циркония, окись кремния, бентонит, мочевино- и фенолформальдегидные смолы и т.д. В случае получения состава в виде гелей в качестве полирующего агента предпочтительно использовать коллоидальную окись кремния или комплексы алюмосиликатов щелочных металлов, имеющих показатели преломления, близкие к показателям преломления систем гелеобразующее средство-жидкость, обычно используемых в средствах для чистки зубов. Полирующий материал обычно присутствует в твердой или пастообразной композиции в концентрации 10-90%. В состав зубной пасты, эликсира, геля, мази вводится и жидкий носитель, который включает как воду, так и увлажнитель, таких как глицерин, пропиленгликоль, полипропиленгликоль, сорбит. Количество их определено в уже известных основах формой состава. Выбирается та или иная допустимая готовая основа и смешивается с фосфоновыми компонентами. Зубные пасты обычно содержат природный или синтетический загуститель или гелеобразующее вещество. Приемлемыми загустителями для фосфонсодержащих средств являются производные целлюлозы (гидроксиэтилпропилгидроксиэтилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза), коллоидальная окись кремния, крахмал. В зубные средства данного состава в основу обычно вводят и поверхностно-активные вещества для полного распределения состава в полости рта и для их большей косметической приемлемости. В качестве таких ПВА может быть применена натриевая

соль моносульфированного моноглицерина жирных кислот, натрийлаурилсульфат, натридодецилбензолсульфонат, саркозинаты, моностеарат сорбита.

В новые средства для обработки полости рта могут также быть введены и добавки осветителей, ароматизирующие и подслащающие вещества, а также биологически активные растительные добавки, приведенные в конкретных примерах. Поскольку новое средство может быть выполнено и в виде жевательной резинки или соответствующего пластыря используется в этом случае резинообразная основа, содержащая смолообразное вещество (желутонг, каучуковый латекс, винилитовые смолы и т.п.).

Все зубные составы получают в реакторах, снабженных мешалкой. Реакционные продукты-дифосфонаты и основу помещают в реакторы при комнатной температуре в рассчитанном количестве согласно приведенным ниже составам и перемешивают также при комнатной температуре до образования гомогенного состава либо раствора, после чего продукт расфасовывают в специальные емкости (флаконы либо баночки). Исключением является изготовление жевательной резинки или пластыря, у которых в состав основы входит смолообразное вещество, которое может смешиваться с другими компонентами только в расплавленном состоянии. По этой причине процесс перемешивания основы и активных ингредиентов в этом случае проводится при повышенной температуре, поддерживающей расплавленное состояние смолы в момент образования смеси, после чего продукт расфасовывается в мягком состоянии в бумажную упаковку.

Нижеследующие примеры и иллюстрируют данное изобретение. Однако, необходимо отметить, что изобретение не ограничивается только приведенными примерами.

- 40 Состав 1 (зубная паста), мас. %:
Мел - 41
Натрий карбоксиметилцеллюлоза - 1,0
Глицерин - 19,0
Натрий лаурилсульфат - 1,0
Ксидифон - 12
- 45 Тринатриевая соль фосфонмуравьиной кислоты - 5
Сахарин - 0,04
Эфирное масло мяты перечной
Вода - Остальное
- 50 Состав 2 (зубная паста), мас. %:
Натрий метафосфат - 39
Натрий карбоксиметилцеллюлоза - 0,5
Глицерин - 20,0
Натрий лаурилсульфат - 1,2
4-Аминогидроксипропанбисфосфоновая
- 55 кислота - 15,0
Фосфонмуравьиная кислота - 0,01
Сахарин - 0,03
Метиленовый синий - 0,002
Монофторфосфат натрия - 1,0
Эфирное масло полыни лимонной - 0,02
Вода - Остальное
- 60 Состав 3 (зубной эликсир), мас. %:
Ксидифон - 5,0
Тринатриевая соль фосфонмуравьиной кислоты - 5,0
Фторид натрия - 0,03
Фосфат натрия - 0,4

Глицерин - 5,0
 Сангвиритрин - 0,01
 Масло мяты перечной - 0,2
 Кислота лимонная - 0,5
 Вода - Остальное
 Состав 4 (зубной порошок), мас. %:
 Соль
 этан-1,2-дикарбокси-1-гидрокси-1,2-бисфосфо
 новой кислоты - 0,01
 Тринатриевая соль фосфонмуравьиной
 кислоты - 6,84
 Полиоксиэтиленсорбитолмонолаурат - 1,3
 Натрий сахарин - 0,25
 Ароматизирующая добавка - 0,6
 Кальций пиродифосфат - 91,0
 Состав 5 (зубная жевательная резинка),
 мас. %:
 Аравийская камедь - 97,0
 Фторид натрия - 0,1
 Цетилпиридиний хлорид - 0,3
 Ксидифон - 1,3
 Аммонийная соль фосфонмуравьиной
 кислоты - 1,3
 Состав 6 (зубная мазь), мас. %:
 Карбоксиметилцеллюлоза - 50,0
 Натрий лаурилсульфат - 1,0
 Натрий пиродифосфат - 0,25
 Глицерин - 22,0
 Ксидифон - 3,0
 Тринатриевая соль фосфонмуравьиной
 кислоты - 1,0

Натрий сахарин - 0,2
 Эфирное масло лаванды - 0,8
 Вода - Остальное
 Оценка эффективности различных
 составов проводилась на основании
 показателей-ИГР-У, индекса КПИ, РМА,
 применяемых в стоматологической практике.
 Индекс гигиены ИГР-У и КПИ применяется
 для определения зубного камня, зубного
 налета, а индекс РМА для оценки
 противовоспалительных свойств средства по
 изменению состояния десны. Результаты
 испытаний сведены в таблицах 1,2.
 Таким образом, клиническая апробация
 зубных средств подтверждает их
 эффективность.

Формула изобретения:
 Средство для ухода за полостью рта,
 содержащее в качестве активного
 ингредиента бисфосфонат, а также
 физиологически приемлемую основу,
 определяющую форму готового средства,
 отличающееся тем, что оно дополнительно
 содержит второй активный ингредиент -
 фосфонмуравьиную кислоту или ее соли при
 следующем массовом соотношении
 компонентов смеси, мас. %:
 Бисфосфонат - 0,01-12,0
 Фосфонмуравьиная кислота или ее соли -
 0,01-5,0
 Основа - Остальное

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60

RU 2147222 C1

RU 2147222 C1